

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

165

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André AUDOUARD

Né à Lezoux (Puy-de-Dôme), le 4 février 1908

Considérations sur un cas

de

Syndrome Agranulocytaire

avec Rhumatisme chronique

et Splénomégalie

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André AUDOUARD

Né à Lezoux (Puy-de-Dôme), le 4 février 1908

Considérations sur un cas

de

Syndrome Agranulocytaire

avec Rhumatisme chronique

et Splénomégalie

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEUL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATFELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÉRIE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie

MM.

RETTÉRIER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
N... ..	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.....		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

*Je dédie cette thèse en témoignage de
mon affection infinie.*

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

A MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GUILLAIN

Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage très respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉCHELLE

Médecin de l'Hôpital Tenon

Qui a inspiré ce travail et nous a permis de bénéficier de son enseignement et de ses conseils; en témoignage de la vive gratitude de son élève reconnaissant et dévoué.

A MES MAÎTRES A L'HÔTEL-DIEU DE CLERMONT-FERRAND

MM. les :

Docteur BILLARD (*in memoriam*)

Docteur LEPETIT (*in memoriam*)

Professeur agrégé CASTAIGNE

Docteur LUTON

A MES MAÎTRES A L'EXTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS

MM. les :

Docteur PISSAVY (Cochin)

Docteur FLANDIN (Broussais)

Docteur BAUMGARTNER (Charité)

Docteur LÉCHELLE (Tenon)

CONSIDÉRATIONS SUR UN CAS DE SYNDROME AGRANULOCYTAIRE avec Rhumatisme chronique et Splénomégalie

Introduction

L'agranulocytose a été l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières années.

Dans son premier mémoire, W. Schultz, en 1922, créait le terme d' « agranulocytose ». Il s'efforçait alors de délimiter nettement cette affection et d'en faire une maladie autonome, l'agranulocytose pure.

Depuis lors ce cadre trop étroit a été élargi.

Ne retenant ici que les travaux d'ensemble nous citerons, en Allemagne, les mémoires de Friedemann, de Kastlin, le nouveau travail de Schultz en 1929, celui d'Hueber, et, en France, ceux de Aubertin et Lévy, de Chevallier, de Benhamou, la thèse de Pouyet, et enfin, le récent travail de Chalié, Martin et Naussac.

A la lumière de ces travaux, l'aspect clinique de l'agranulocytose, ou plus exactement du syndrome agranulocyttaire, est actuellement bien déterminé, de même que l'existence des hypogranulocytoses, formes atténuées et de pronostic moins grave.

De même les lésions anatomiques sont assez précises pour être caractéristiques. Cependant, à part certains syndromes agranulocytaires nettement secondaires à des intoxications ou à des septicémies reconnues, dans le plus grand nombre des cas le problème étiologique reste entier.

Rien ne permet non plus de préciser le mécanisme de la disparition des polynucléaires.

Enfin, malgré l'intérêt que l'agranulocytose a suscité dans ces dernières années, les observations en sont encore relativement peu nombreuses.

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de rapporter un cas, observé au cours de l'année 1932 dans le Service de notre maître le Dr Léchelle, et qui nous paraît digne de retenir l'attention par les principaux caractères suivants :

L'évolution particulière d'un syndrome agranulocytaire ;

La coexistence d'une splénomégalie ;

Une atteinte articulaire pré-existante et concomitante.

Observations

Malade B..., âgée de 49 ans, sans profession, entre à l'Hôpital Tenon dans le Service du Dr Léchelle, le 15 mars 1932 pour une aggravation brusquement survenue au cours d'une maladie qui la tient alitée depuis trois mois.

Depuis trois mois en effet, elle souffre d'un rhumatisme polyartculaire intéressant les grandes articulations des membres, mais prédominant au niveau des articulations des doigts et des orteils, Chaque atteinte articulaire a été nettement inflammatoire avec tuméfaction rouge et douloureuse.

L'affection s'est accompagnée de fièvre assez régulière, entre 38 et 39° et d'un amaigrissement prononcé.

Son médecin n'aurait pas constaté d'atteinte cardiaque à cette date, au dire de la malade.

A noter certaines particularités de ce rhumatisme :

L'atteinte prédominante des petites articulations des doigts et des orteils.

La fixité relative des arthropathies, surtout au niveau des articulations précitées.

Enfin l'échec absolu de la médication salicylée.

Au début du mois de mars 1932, trois mois après le

début de l'affection articulaire, survient assez brusquement une amélioration des phénomènes articulaires et généraux, si nette que, pendant une journée, la malade se croit guérie.

Mais le lendemain même, débutent brusquement les accidents pour lesquels elle entrera à l'hôpital quinze jours plus tard : frissons, température à 40°, cependant que la malade éprouve brusquement de la dysphagie, du trismus, des névralgies dentaires et que l'on note une tuméfaction des lèvres et des muqueuses jugales.

Nous n'avons que peu de renseignements sur la marche de la maladie pendant les dix jours qui ont précédé son hospitalisation, mais nous savons par l'entourage que la fièvre a persisté aux environs de 39°, cependant qu'étaient rapidement apparus une prostration d'allure typhoïde, du subictère, et, au niveau de la gorge, un exsudat grisâtre qui fut alors l'objet d'un examen bactériologique dont nous n'avons pas les résultats. Elle ne reçut pas de sérum antidiphthérique mais son médecin lui fit deux injections de vaccin antipyocyanique et, pensant sans doute à la nécrose fusospirillaire, 36 centigrammes de sulfarsénol en trois injections sous-cutanées, séparées chacune de deux jours d'intervalle.

Elle est hospitalisée, salle Barth, le 15 mars 1932.

Antécédents.

Aucun antécédent de tuberculose, ni de syphilis ; mariée à 17 ans, deux enfants, pas de fausse couche, aucune gonococcie évidente, mari actuellement bien portant.

Père mort de tétanos, mère morte hémiplégique à l'âge de 55 ans. Une sœur décédée d'infection puerpérale, un frère bien portant, non rhumatisant.

On ne peut noter dans les antécédents de la malade qu'un passé articulaire particulièrement long et tenace.

La première atteinte articulaire survint à l'âge de 20 ans, marquée par une longue crise polyarticulaire fébrile et précédée d'une angine ; on n'aurait pas noté d'atteinte cardiaque à ce moment.

Depuis ce temps la malade a continué à souffrir au niveau de ses articulations par intervalles irréguliers.

Il y a dix ans elle fit une crise particulièrement intense, atteignant toutes les articulations, et surtout celles des mains, lui interdisant tout mouvement et s'accompagnant de fièvre. Cette crise dura un mois et la malade insiste déjà sur l'inefficacité du salicylate de soude à ce moment.

Depuis ce temps elle accuse, à intervalles variables et surtout en hiver, des douleurs articulaires avec ou sans gonflement transitoire de l'articulation intéressée.

Enfin, c'est à la suite d'une crise polyarticulaire particulièrement longue que s'est installé l'état actuel.

Examen à l'entrée.

L'aspect général est celui d'une toxi-infection grave avec prostration d'allure typhoïde, adynamie et subdélire, teint pâle et sub-ictérique, fièvre à 39°, pouls à 100, petit et mou.

On note un œdème considérable des lèvres avec écoulement de salive, l'haleine est fétide.

Un trismus marqué gêne considérablement l'ouverture de la bouche. On note une stomatite intense, les gencives tuméfiées et recouvertes d'un exsudat pultacé, sont le siège d'ulcérations grisâtres au niveau du collet des dents qui sont ébranlées et douloureuses. Il est impossible de voir les amygdales, mais on constate au niveau du palais et surtout du côté droit un exsudat pseudo-membraneux d'un gris terne, épais, extrêmement adhérent et d'odeur fétide.

Le cou est empâté et douloureux, mais il semble s'agir surtout d'un œdème des parties molles avec une adénopathie cervicale discrète.

Pas de coryza.

Les autres muqueuses, vulve, anus, sont intactes.

Il n'existe aucun syndrome hémorragique.

On entend un petit souffle systolique de la pointe irradiant peu vers l'aisselle et un souffle systolique plus rude au niveau de la base du cœur ; pas de signes pulmonaires,

La tension artérielle est à 11-6.

L'abdomen est légèrement météorisé, mais souple, non douloureux.

Le foie déborde discrètement le rebord costal mais sans élévation de son bord supérieur.

Par contre, la rate est nettement percutable sur la largeur d'une grande paume de main, et palpable dans l'inspiration profonde.

En dehors d'une discrète adénopathie cervicale en rapport avec la stomatite ulcéro-nécrotique, la palpation des différentes aires ganglionnaires est normale.

A ce moment il n'existe pas de tuméfactions articulaires.

L'examen neurologique est négatif.

Les urines sont rares (0 l. 50) et contiennent une petite quantité d'albumine.

L'ensemencement des fausses membranes ne montre que des microbes banaux (streptocoque, staphylocoque).

Premier examen hématologique du 15 mars.

Globules rouges.....	4 380.000
Globules blancs.....	3.000
Plaquettes.....	200.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles..	10,	300	par millim. cube
Basophiles.....	7,	220	— —
Métamyélocyte.....	1,	30	— —
Lymphocytes.....	6,	180	— —
Mononucléaires.....	54,	1.620	— —
Monocytes à grains azuro- philes.....	6,	180	— —

Le nombre des granulocytes est donc descendu à 18 %, 540 par millimètre cube, la majorité étant constituée par des polynucléaires altérés.

Temps de saignement à l'oreille : 3 minutes.

Temps de coagulation : 10 minutes, caillot normal.

Résistance globulaire (technique des H. déplasmatisées) : normale, s'étend de 3 à 2,5.

On pratique une hémoculture qui reste stérile.

Le Wassermann est négatif.

Urée sanguine : 0 gr. 35.

Acide urique du sang : 0 gr. 035 par litre.

Traitement institué : toni-cardiaques, grands lavages de bouche et attouchements au bleu de méthylène, uroformine.

Le lendemain, 16 mars, l'altération de l'état général et les lésions ulcéro-nécrotiques demeurent inchangées, mais l'attention est attirée par une adénopathie sus-épitrochléenne bilatérale.

Cette adénopathie n'existait pas la veille, s'est constituée rapidement et avec une allure inflammatoire des plus nettes ; au niveau de chaque région épitrochléenne sont apparus deux à trois ganglions du volume d'une noisette, immobiles, assez mous et douloureux à la palpation. A leur niveau la peau est rouge, chaude et infiltrée sur l'étendue d'une petite paume de main.

La ponction de l'un d'entre eux retire une très faible quantité de sérosité brunâtre, sans caractères cytologiques ni bactériologiques nets.

Cette adénopathie eut une évolution des plus rapide : en 24 heures les ganglions épitrochléens étaient entièrement disparus, si bien qu'on n'a pas pu pratiquer de biopsie.

Aucune autre aire ganglionnaire ne fut atteinte alors.

On ajoute au traitement des injections intra-veineuses d'iodaseptine.

En huit jours on assiste à une amélioration inespérée. La fièvre baisse progressivement, l'adynamie et le subictère disparaissent, la diurèse devient abondante. Le

trismus a disparu et l'alimentation redevient possible. La bouche s'est nettoyée et les dents consolidées.

Les lésions ulcéro-nécrotiques laissent cependant derrière elles de petites ulcérations érythémateuses, irrégulières et sensibles, sur la moitié droite de la voûte palatine, en arrière des incisives.

L'adénopathie sous-maxillaire a disparu.

La splénomégalie persiste et le pôle inférieur de la rate devient nettement palpable sous le rebord costal.

Parallèlement les examens hématologiques accusent une amélioration.

Examen du 22 mars.

Globules blancs.....	2.400
Globules rouges.....	4.254.000
Hémoglobine	80 %

Formule leucocytaire sur 300 :

Polynucléaires neutrophiles.....	56
Métamyélocytes	5
Myélocytés	0,3
Lymphocytes	12,3
Mononucléaires	25,6
Monocytes	3
Cellule de Turk	1

Le nombre absolu des granulocytes est donc passé de 540 à 1.464 ; il est à noter que les éléments granuleux sont jeunes et qu'on trouve des métamyélocytes et des myélocytes.

Pendant une durée de trois semaines on pourrait croire

la malade guérie ; l'appétit et les forces sont revenus, le poids augmente.

On note cependant la persistance de petites ulcérations palatines déjà citées et une augmentation de volume de la rate dont on sent maintenant nettement le pôle inférieur.

La malade accuse des arthralgies sans modifications des jointures. Cependant, en l'absence de tout nouvel accident clinique, *l'examen hématologique du 15 avril* indique à nouveau une légère diminution des granulocytes :

Globules rouges.....	4.250.000
Globules blancs.....	2.400
Hémoglobine	80 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	27
Polynucléaires éosinophiles	3
Lymphocytes	17
Mononucléaires	48
Monocytes	4
Cellule de Turk.....	1

Le nombre des granulocytes est redescendu à 720. On ne trouve pas de myélocytes.

Le 18 avril, trois jours après, nouvelle poussée thermique à 40°, reprise des phénomènes buccaux, dysphagie et trismus, œdème des lèvres et des muqueuses, des lésions ulcéro-nécrotiques de la voûte palatine se développent à nouveau au niveau des zones déjà atteintes.

L'adénopathie cervicale est cette fois beaucoup plus marquée.

La tuméfaction inflammatoire considérable de la région sous-maxillaire droite donne l'impression d'un bubon qui va se fistuliser.

Par ailleurs apparaissent des arthropathies douloureuses avec tuméfaction et rougeur des articulations des membres supérieurs et inférieurs ; elles sont discrètes au niveau des grosses articulations, mais accentuées au niveau des articulations radio-carpiennes et tibio-tarsiennes et au niveau des petites articulations des doigts et des orteils.

On ne note pas d'adénopathie dans les territoires correspondants.

Pas de modifications des signes cardiaques antérieurement perçus.

La splénomégalie semble s'être légèrement accrue.

Examen hématologique du 18 avril.

Globules rouges.....	4.140.000
Globules blancs.....	2.400
Polynucléaires neutrophiles.....	35
Métamyélocytes neutrophiles.....	20,5
Mononucléaires.....	28,5
Lymphocytes	15
Monocytes	0,5

Le chiffre des granulocytes est donc de 1.320 et leur majorité semble constituée par des éléments jeunes, métamyélocytes.

Une nouvelle hémoculture reste encore stérile.

On reprend le traitement et on y ajoute du salicylate de soude à la dose de 4 grammes par jour.

En deux jours disparition des lésions ulcéro-nécrotiques, résorption de l'adénopathie cervicale, la température revient à la normale, les arthropathies régressent.

Examen hématologique du 20 avril :

Globules rouges.....	4.300.000
Globules blancs.....	3.000

Formule leucocytaire : sur 200.

Polynucléaires neutrophiles.....	52
Polynucléaires basophiles	11
Polynucléaires éosinophiles	3,5
Lymphocytes	8,5
Mononucléaires	20,5
Monocytes.....	3,5

Le chiffre des granulocytes est donc remonté à 1.995, mais surtout on note une éosinophilie importante, 105 par millimètre cube.

Mais les jours suivants le nombre des granulocytes ne reste pas aussi élevé. Le 28 avril on essaie de provoquer une chasse leucocytaire par l'épreuve de la spléno-contraction à l'adrénaline :

Examen hématologique avant injection d'adrénaline :

Globules rouges.....	4.194.000
Globules blancs.....	1.800
Polynucléaires neutrophiles.	23
Polynucléaires éosinophiles.	1

soit 463 granulocytes par millimètre cube.

Mononucléaires.....	68
Lymphocytes.....	7

Après l'injection d'adrénaline :

Globules rouges	4.392.000
Globules blancs.....	2.100
Polynucléaires neutrophiles.....	20
Polynucléaires basophiles..	1
Polynucléaires éosinophiles.....	3
soit 504 granulocytes par millimètre cube.	
Mononucléaires.....	65
Lymphocytes.....	10
Monocytes.....	1

Le 11 mai, la leucopénie est extrêmement marquée :

Globules rouges.....	4.920.000
Globules blancs.....	900
Hémoglobine.....	80 %

Formule leucocytaire : sur 200.

Polynucléaires neutrophiles.....	3,5
Polynucléaires basophiles.....	1,5
Polynucléaires éosinophiles.....	1,5
Mononucléaires	89,5
Lymphocytes	2,5
Cellule de Turk.....	1

contrastant avec cette granulocytopénie à 58,5, par millimètre cube, on ne constate aucun accident clinique, l'état général est très satisfaisant, la fièvre et les lésions nécrotiques disparues, la malade engraisse et peut quitter l'hôpital trois mois après son admission.

Reste à la campagne pendant un mois au cours duquel elle n'accuse que des douleurs et du gonflement au niveau des articulations radio-carpiennes et des doigts.

Un examen hématologique du 27 mai montre :

Globules rouges.....	5.000.000
Globules blancs.....	5.200 dont 2.500 granulocytes
répartis de la façon suivante :	
Polynucléaires neutrophiles.....	45
Polynucléaires basophiles.....	1
Polynucléaires éosinophiles.....	1

Puis sans autre modification clinique que l'existence de petites ulcérations érythémateuses à la partie antérieure de la voûte palatine, *l'examen hématologique du 11 juin* nous avertit d'une reprise des accidents :

Globules rouges.....	4.670.000
Globules blancs.....	1.800
Polynucléaires neutrophiles.	12
Polynucléaires basophiles..	1
Polynucléaires éosinophiles.	3
soit 288 granulocytes par millimètre cube.	
Lymphocytes.....	12
Mononucléaires	70
Cellule de Turk.....	2

Le 16 juin, la malade doit à nouveau entrer à l'hôpital. La fièvre est à 39°, le trismus et les lésions ulcéro-nécrotiques de la voûte palatine reproduisent, en moins accentué, l'aspect du début. Une nouvelle poussée articulaire est survenue, intéressant, en plus des mains qui n'ont pas cessé d'être douloureuses, l'épaule gauche et les chevilles.

Le pôle inférieur de la rate est maintenant nettement

palpable à trois travers de doigt au-dessous du rebord costal.

L'exploration des aires ganglionnaires est négative.

Examen hématologique :

Globules rouges..... 4.800.000

Globules blancs..... 1.600 dont 530 granulocytes

répartis de la façon suivante :

Polynucléaires neutrophiles..... 3 pour 100

Polynucléaires basophiles..... 1 —

Polynucléaires éosinophiles..... 1 —

Une troisième hémoculture reste stérile.

Les exsudats pseudo-membraneux se détergent au bout de quelques jours sous l'influence, semble-t-il, des soins locaux.

Mais la température continue à osciller entre 38° et 39°5, le trismus, la stomatite, les ulcérations palatines érythémateuses persistent.

La malade maigrit beaucoup.

On essaie de petites transfusions de 50 centimètres cubes de sang non citraté.

Les examens hématologiques pratiqués au lendemain de chacune des quatre transfusions montrent que celles-ci n'améliorent pas la formule sanguine.

Le 20 juin, 1.200 globules blancs avec 120 granulocytes neutrophiles par millimètre cube.

Le 28 juin, 2.400 globules blancs avec 180 granulocytes par millimètre cube.

Le 5 juillet, 800 globules blancs avec 48 granulocytes.

Le 12 juillet, 800 globules blancs avec 56 granulocytes.

A ce moment éclate une crise polyarticulaire intense intéressant non seulement les grandes articulations des membres, mais les articulations chondro-costales et sterno-claviculaires.

La fièvre oscille autour de 39°, les ulcérations palatines persistent, la rate déborde largement, dure et légèrement douloureuse.

Les jours suivants on assiste au développement d'un épanchement pleural gauche, liquide séro-fibrineux contenant des lymphocytes, l'inoculation au cobaye est négative.

Cet épanchement se résorbe rapidement laissant derrière lui un degré assez marqué de symphyse pleurale.

Cette pleurésie marque le début d'une période de grande aggravation, pendant laquelle la fièvre oscille quotidiennement de 38° à 39°, le poids tombe de 59 à 52 kgr. Les arthropathies continuent à évoluer par poussées, la rate atteint l'ombilic. Cependant, les lésions buccales ne dépassent pas le stade d'ulcérations érythémateuses.

Pendant cette période la leucopénie et la diminution des granulocytes restent très marquées comme l'indiquent les examens suivants :

Le 19 août : 1.000 globules blancs, 90 polynucléaires neutrophiles par millimètre cube.

Le 29 août, 1.200 globules blancs, 48 polynucléaires neutrophiles par millimètre cube.

Le 2 septembre les modifications de la formule sanguine annoncent une amélioration clinique :

Globules rouges.....	4.800.000
Globules blancs.....	4.200
Polynucléaires neutrophiles.	5
Myélocytes.....	7 dont 2 éosinophiles
Lymphocytes.....	20
Mononucléaires.....	64
Cellule de Turk.....	2

Le nombre des granulocytes est remonté à 504 par millimètre cube et la présence des myélocytes éosinophiles est à noter.

Cette amélioration persiste pendant tout le mois de septembre au cours duquel un examen hématologique montre, avec 1 200 globules blancs, 728 granulocytes par millimètre cube répartis comme suit :

Polynucléaires neutrophiles.....	60
Polynucléaires éosinophiles.....	3
Polynucléaires basophiles.....	1

On profite de ce qu'elle est transportable pour lui faire subir des séances de radiothérapie des épiphyses, qui n'amènent aucune modification de la formule sanguine.

Au début d'octobre la malade présente une collection suppurée de la partie moyenne du poumon droit avec fièvre à 39° et vomique purulente dans laquelle on décèle du pneumocoque et du streptocoque.

Des radiographies successives montrent l'existence d'une collection avec un niveau liquide net puis la résorption progressive de l'abcès.

Cette suppuration s'accompagne d'une élévation du taux des granulocytes :

Globules rouges :	4.960.000
Globules blancs.	4.200
Polynucléaires neutrophiles.....	35
Polynucléaires éosinophiles.....	1
Polynucléaires basophiles.....	2
Mononucléaires.....	52
Lymphocytes.....	10

Le nombre des granulocytes est remonté à 1.510.

Par la suite, et jusqu'à l'heure actuelle, le nombre des granulocytes a présenté une hausse sensible.

Les seuls troubles accusés depuis lors par la malade sont :

D'une part, des douleurs articulaires à évolution capricieuse, avec ou sans gonflement articulaire.

D'autre part une dysphagie qui date de la dernière poussée agranulocytaire, avec lésions ulcéro-nécrotiques, apparue au mois de juin, et qui s'est accentuée progressivement au cours des derniers mois de l'année 1932, empêchant la déglutition des aliments solides et s'accompagnant de douleurs à l'ingestion des liquides chauds.

Une radiographie du mois de décembre montre l'existence d'une sténose œsophagienne siégeant à la partie supérieure de l'œsophage thoracique.

Cependant les différents examens hématologiques montrent l'augmentation des granulocytes.

Le 29 octobre :

globules blancs : 3.600 dont 2.136 granulocytes
par millimètre cube.

Le 18 février 1933 :

Globules rouges.....	4.158.000
Globules blancs.....	4.800
Polynucléaires neutrophiles.	62
Polynucléaires éosinophiles.	1
Polynucléaires basophiles..	1
Lymphocytes	11
Monocléaires	25

soit 3.072 granulocytes par millimètre cube.

Examen actuel, 1^{er} mars 1933.

Etat général satisfaisant, température à 37°, le poids a monté de 45 à 55 kgr. La malade ne se plaint plus que de sa dysphagie et de douleurs articulaires erratiques. On note une teinte jaune-brun de la peau, pigmentation prédominant aux parties découvertes et aux parties normalement pigmentées.

Les ulcérations palatines ont disparu, il n'y a plus de stomatite mais les dents sont en mauvais état.

La rate est nettement percutable et déborde de quatre travers de doigt le rebord costal.

Foie normal.

Souffle systolique de la base du cœur, petit souffle systolique de la pointe.

Tension artérielle : 13-6

Frottements pleuraux aux bases surtout à gauche.

Toutes les aires ganglionnaires sont normales.

Les articulations sont le siège de déformations peu marquées qui prédominent au niveau des mains; les articulations métacarpo-phalangiennes et des premières phalanges sont légèrement augmentées de volume, les doigts sont fusiformes, la peau sèche et amincie. On note une

atrophie des muscles de la main. L'aponévrose palmaire n'est pas rétractée. Les pouces sont respectés. La mobilisation ne détermine pas de craquements mais est limitée et douloureuse. A l'occasion des poussées douloureuses on constate une augmentation de volume et de la chaleur locale au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes.

Les autres articulations ne sont pas déformées, sauf les tibio-tarsiennes un peu épaissies.

Mais la palpation est douloureuse et surtout on constate une limitation nette des mouvements articulaires intéressant surtout l'extension des coudes qui est particulièrement diminuée, l'abduction de l'épaule, la rotation externe des cuisses, l'extension des genoux, la flexion et l'extension des tibio-tarsiennes. Pieds plats. Légère scoliose dorsale.

Nulle part les radiographies ne montrent de modifications des extrémités ni de l'interligne articulaire.

Métabolisme basal à moins 4. Vernes résorcine à 38.

Examen hématologique :

Globules rouges.....	4.050.000
Globules blancs.....	2.400
Polynucléaires neutrophiles...	69
Polynucléaires éosinophiles....	1
Métamyélocytes basophiles....	2
Mononucléaires.....	18
Lymphocytes.....	8
Monocytes.....	2
soit 1.728 granulocytes.	

La malade a pu quitter l'hôpital dans un état satisfaisant et revient chaque semaine en vue d'un examen hématologique.

Étude

Nous retrouvons dans notre observation les éléments maintenant classiques du syndrome agranulocytaire. En ce qui concerne les signes cliniques :

début brusque comme une septicémie ou une pyohémie ;

asthénie sidérante avec prostration et subdélire ;

ictère qui existe dans la moitié des cas pour Schultz et qui est apparu en même temps que les symptômes du début ;

processus ulcéro-nécrotique à localisation buccale et à progression très rapide.

Le syndrome sanguin est également caractéristique :

leucopénie en moyenne de 1.200 à 2.000, et atteignant 800 ;

neutropénie, en moyenne de 500, atteignant 58.

Ces chiffres sont bien loin de la moyenne des 5.200 granulocytes du sang normal.

Disons en passant qu'il s'agit bien d'une leucopé-

nie de formation et non de répartition, car l'épreuve de l'adrénaline n'a pas donné de modification (Benhamou) (2).

Enfin, nous n'avons pas noté d'anémie, ni de modifications du nombre des plaquettes, ni, partant, de syndrome hémorragique.

Il s'agit d'un syndrome agranulocytaire typique réalisant les manifestations les plus souvent décrites au cours de cette affection. Nous noterons cependant une localisation peu fréquente des lésions ulcéro-nécrotiques, localisation œsophagienne qui, chez notre malade, réalisa une sténose serrée, constituée progressivement et datant sans doute de la deuxième atteinte d'agranulocytose.

Dans leur revue générale, Aubertin et R. Lévy (1), reproduisant la statistique de Hueber, ne citent que sept cas de localisation œsophagienne.

L'absence d'étiologie constitue enfin un caractère souvent observé au cours de l'agranulocytose survenue de façon primitive en apparence.

En dehors du long passé articulaire, sur lequel nous reviendrons, sans pouvoir lui assigner une valeur précise, on ne retrouve rien dans les antécédents personnels ou familiaux qui puisse nous mettre sur la voie d'un diagnostic étiologique. Aucune intoxication non plus, et nous ne retiendrons pas les 36 centigrammes de sulfarsénol reçus par la malade à un moment où d'ailleurs elle présentait déjà des lésions ulcéro-nécrotiques. L'ensemencement des exsudats bucco-pharyngiens n'a

montré que des germes banaux et, sans doute, d'infection secondaire, streptocoque, staphylocoque.

Trois hémocultures ont été pratiquées et sont demeurées stériles. Le Wassermann est négatif.

La réaction de Vernes-résorcine s'inscrit à 38, ce qui, en présence d'un rhumatisme chronique, n'a pas une signification précise.

L'inoculation du liquide pleural dans le péritoine du cobaye n'a déterminé ni chancre, ni adénopathie décelables.

L'inoculation du sang à l'animal n'a pas été pratiquée.

La biopsie, de même que l'inoculation des ganglions épitrochléens, n'ont pas pu être pratiquées du fait de l'extraordinaire fugacité de cette adénopathie.

Un seul point mérite donc d'être retenu : l'atteinte articulaire qui a précédé, accompagné et suivi le syndrome agranulocytaire.

Loin de diminuer les difficultés étiologiques, il ne fait, en réalité, que les augmenter de toute l'imprécision des causes des rhumatismes chroniques.

Sans autre ambition que d'ajouter au dossier de l'agranulocytose une observation qui nous a paru démonstrative en certains points et atypique en d'autres, nous analyserons successivement :

l'évolution du syndrome agranulocytaire et les particularités ayant accompagné ce syndrome,

puis nous nous efforcerons enfin, et à titre d'hypothèse, de tenter quelques rapprochements en vue d'assigner une place nosographique à l'ensemble des accidents présentés par notre malade.

Analyse du syndrome agranulocytaire

Le premier point sur lequel nous insisterons est avant tout le caractère évolutif, par étapes, ménageant autant de surprises. Lors de la première atteinte, en mars 1932, la brutalité du début, l'intensité des lésions ulcéro-nécrotiques avec signes toxi-infectieux, la neutropénie à 580 par mmc., nous avaient fait porter un pronostic fatal. En huit jours on eut la surprise d'assister à la guérison apparente et au retour des granulocytes au chiffre de 1.464.

En avril, une atteinte semblable par les lésions ulcéro-nécrotiques et l'altération de l'état général, mais avec neutropénie plus modérée (1.300), évolue encore vers une guérison apparente.

En juin enfin, troisième atteinte avec lésions ulcéro-nécrotiques et chute des granulocytes successivement à 5.300, puis à 56 et à 48, évoluant encore vers une guérison apparente.

Enfin, en octobre, nouveaux accidents, mais cette fois accidents de suppuration et ne semblant pas en rapport avec une nouvelle poussée d'agranulo-

cytose puisqu'au contraire, on note une augmentation relative des polynucléaires.

En tous cas, trois atteintes nettes d'agranulocytose d'intensité variable mais déjouant toutes le pronostic fatal qu'on était alors tenté de porter, et aboutissant à un état de santé relativement satisfaisant depuis six mois, bien que la persistance d'une hypogranulocytose permanente interdise de parler de guérison, et fasse réserver grandement le pronostic d'avenir.

De même que dans les observations de Roberts et Krache (11), et de Empey et Proescher (8), il nous a été donné d'observer d'une façon quasi-expérimentale, l'apparition et la progression des différents accidents cliniques et des modifications hématologiques.

Laissant actuellement de côté les adénopathies, la splénomégalie et les arthropathies, nous insistons d'abord sur un fait clinique qui, à plusieurs reprises, nous a fait prévoir une rechute.

En effet, entre chaque poussée les lésions ulcéro-nécrotiques ont laissé derrière elles de petites ulcérations érythémateuses qui persistent entre la première et la deuxième atteintes, et entre la deuxième et la troisième, et enfin, jusqu'à ce que le chiffre des granulocytes se soit relevé d'une façon relative mais stable.

Bien plus intéressant fut l'examen hématologique.

Tout d'abord nous n'avons constaté ni anémie, ni diminution des plaquettes, seuls les leucocytes sont

touchés, et parmi eux seuls les granuleux, les autres ne nous ont paru modifiés ni dans leur nombre, ni dans leur aspect.

Nous étudierons les modifications quantitatives et morphologiques des granulocytes que nous avons pu observer au cours des différentes phases de l'évolution.

Au point de vue quantitatif les modifications hématologiques nous ont renseigné les premières, tant en ce qui concerne les améliorations que les aggravations. A plusieurs reprises, et en l'absence de tout signe clinique autre que la persistance des ulcérations précitées, les modifications de la formule sanguine nous ont annoncé une reprise de l'affection.

En effet, avant la deuxième atteinte du mois d'avril, un examen pratiqué trois jours avant le début des accidents cliniques, nous a montré une chute des granulocytes de 1.464, à 720. De même au mois de juin l'examen hématologique en nous montrant une granulocytopenie à 288, nous avertissait cinq jours à l'avance de la reprise des accidents.

Nous avons pu vérifier ainsi que la nécrose n'est pas le phénomène primordial comme certains l'avaient cru, et que l'agranulocytose n'est pas avant tout une angine (Chalier, Martin et Naussac). Nous avons également pu vérifier ce fait sur lequel insistaient Roberts et Kracke dans leurs observations, à savoir que les modifications hématologiques pré-

●

cèdent de trois à cinq jours l'apparition des signes cliniques, ce qui permet peut-être d'évaluer à cette durée approximative la vie du polynucléaire.

Une seule fois cependant nous avons noté un défaut de parallélisme entre la clinique et l'hématologie. L'examen du 11 mai nous montra une leucopénie à 900 avec une granulocytose à 58, et contrastant avec un état général satisfaisant. A ce moment cette poussée agranulocytaire n'eut aucun reflet clinique, et quinze jours après la leucocytose atteignit 5.200 avec 2.500 granulocytes.

Au point de vue morphologique nous insisterons sur :

la présence d'éléments traduisant une réaction myéloïde,

la présence d'éosinophiles.

L'existence d'une myélocytose plus ou moins marquée a été observée chez notre malade à l'occasion de la plupart des examens. Cette réaction myéloïde est survenue à l'occasion de chaque amélioration, pour diminuer lors des aggravations. C'est ainsi qu'après la troisième atteinte, marquée par une granulocytose à 48, l'amélioration se manifesta par l'apparition de myélocytes, atteignant le chiffre de 350 par mmc.

L'existence de cette réaction myéloïde explique sans doute l'évolution jusqu'à présent favorable.

Une telle myélocytose s'observe également chez la malade de Roberts et Kracke, qui lors de l'amé-

lioration qui suivit sa première atteinte ulcéro-nécrotique, présenta 5.800 myélocytes, ce qui ne l'empêcha pas de mourir un mois plus tard d'une seconde atteinte nécrotique.

Chez notre malade, la myélocytose fut beaucoup plus discrète et cependant la guérison se maintient depuis plus longtemps. Ce qui semble une fois de plus en faveur de l'importance de la valeur physiologique des leucocytes plus que de leur taux.

De même on sait que l'éosinophilie est considérée par la plupart des auteurs comme un indice favorable au cours de l'agranulocytose. Carnot, Delafontaine et Vérant (3), ainsi que Mouquin et Fleury (9), ont insisté sur ce fait.

Chez notre malade, et en dehors des phases nécrotiques, la plupart des formules montrent la présence des éosinophiles. Cette éosinophilie est surtout nette lors des examens pratiqués au déclin de la deuxième poussée. L'examen du 2 septembre révèle 84 éosinophiles par mmc., et il est à noter que ce sont des myélocytes éosinophiles.

A côté du syndrome agranulocytaire, assez schématiquement isolé des autres symptômes présentés par la malade, il nous reste à envisager certaines particularités de l'observation.

I. — *Tout d'abord les adénopathies.*

Nous distinguerons chez elle deux types de réaction ganglionnaire :

a) En ce qui concerne l'adénopathie cervicale apparue lors de la seconde poussée agranulocytaire, elle était nettement satellite des lésions nécrotiques observées au niveau de la muqueuse palatine, et remarquable par ses caractères inflammatoires à la façon d'un bubon prêt à se fistuler, ainsi que par sa durée éphémère n'excédant pas 48 heures. Bien qu'expliquée par les lésions buccales, elle n'en constitue pas moins un accident très rarement observé au cours de l'agranulocytose.

Dans leur *Revue générale*, Chalier, Martin et Naussac (4), écrivent : « Les adénopathies n'existent
« pas dans les cas purs rapportés par W. Schultz et
« ses élèves. Cette absence de réaction ganglion-
« naire dans une angine grave est un fait curieux
« qui a retenu les cliniciens. En fait, dans de
« nombreuses observations d'agranulocytose indis-
« cutable, on a pu noter une tuméfaction ganglion-
« naire dans le territoire sous-maxillaire et sous-
« mental. Mais ces adénopathies, quand elles
« existent, sont toujours modestes, peu douloureuses ;
« les ganglions restent isolés les uns des autres et
« surtout ne suppurent jamais. Il s'agit là d'une
« chose établie. Dans aucune observation de la lit-
« térature médicale, des adénopathies volumineuses
« ou suppurées n'ont été signalées. »

Nous croyons pouvoir expliquer l'existence de l'adénopathie présentée par notre malade par la discrétion relative de la neutropénie lors de cette

poussée, le nombre des granulocytes étant alors de 1.320.

Une adénopathie sous-maxillaire, qui semble avoir été assez considérable, est mentionnée également dans l'observation de Roberts et Kracke, lors de la première atteinte qui évolua vers la guérison. Par contre elle n'est plus signalée lors du second épisode qui fut fatal.

La présence de réaction ganglionnaire peut être envisagée comme un élément de pronostic favorable.

b) Bien plus curieuse et difficile à expliquer est l'apparition de l'adénite épitrochléenne bilatérale observée lors de la première atteinte. Constituée par deux à trois ganglions du volume d'une petite noix, mous et douloureux, recouverts d'une peau rouge, chaude, œdématiée, elle évolua d'une façon extraordinairement rapide vers la résorption dans l'espace de 36 heures environ, alors que nous nous attendions à sa suppuration.

Sans pouvoir l'expliquer, nous nous bornons à relater ce fait que ne mentionnait aucun des ouvrages qu'il nous fut donné de consulter.

II. — *La splénomégalie constitue encore une particularité remarquable de notre observation.*

Déjà perceptible et légèrement palpable dès le début des accidents nécrotiques, la rate augmenta progressivement lors des poussées successives pour atteindre des dimensions considérables, puisqu'elle

descend actuellement de 10 centimètres environ dans la direction de l'ombilic.

C'est une rate dure et insensible, sans péricapsule.

Dans son premier mémoire W. Schultz insiste sur l'absence de splénomégalie dans l'agranulocytose pure. On admet actuellement, mais à titre de symptôme très accessoire, l'existence d'un certain degré de splénomégalie lié aux phénomènes infectieux et non à l'agranulocytose.

Dans la statistique de Hueber, la splénomégalie est notée dans 26 cas, aussi bien lorsque l'hémoculture a été positive que lorsqu'elle a été négative.

Chez notre malade nous nous demandons si l'importance de la splénomégalie peut être expliquée seulement par la persistance de phénomènes infectieux. Nous croyons qu'une telle splénomégalie constitue ici plus qu'un symptôme accessoire et tend à donner au syndrome une individualité particulière.

III. — *La pigmentation présentée par notre malade constitue enfin un symptôme assez particulier que nous n'avons trouvé associé à la leucopénie que dans les observations de Felty, sur lesquelles nous revenons.*

IV. — *L'atteinte articulaire constitue enfin un symptôme remarquable par son apparition long-*

temps avant l'agranulocytose, par sa recrudescence lors de l'agranulocytose, par sa persistance actuelle.

La malade souffre de douleurs articulaires avec ou sans gonflement depuis l'âge de 20 ans. Elle avait présenté au moins deux grandes atteintes polyarticulaires avec tuméfaction, rougeur et fièvre avant son agranulocytose.

C'est à la suite d'une crise polyarticulaire évoluant depuis trois mois qu'est survenu le syndrome agranulocytaire.

Pendant son agranulocytose, elle n'a jamais cessé de souffrir plus ou moins de ses articulations et a présenté deux crises polyarticulaires, dont la dernière, particulièrement intense, atteint jusqu'aux petites articulations chondro-sternales et sterno-claviculaires.

Actuellement si elle ne présente plus de gonflement articulaire inflammatoire, notre malade accuse des arthralgies plus ou moins permanentes et nous ne reviendrons pas sur les déformations des doigts ni sur la limitation des mouvements observés au niveau de presque toutes les articulations.

Il s'agit en somme d'une sorte de rhumatisme fibreux type Jaccoud ne déformant pas les extrémités osseuses et ne s'accompagnant pas de modifications radiologiques des articulations.

Nous nous demandons si nous devons attribuer l'endocardite mitrale présentée par la malade à un rhumatisme articulaire aigu antérieur, ou si elle ne constitue pas la complication cardiaque d'une sep-

ticémie méconnue, à l'origine du syndrome agranulocytaire en cause.

Il est à noter que les lésions cardiaques ne se sont jamais modifiées au cours de l'évolution, et que le salicylate de soude n'a jamais amené aucune amélioration des accidents articulaires ni généraux.

Nous nous demandons enfin, sans pouvoir aucunement résoudre cette question, si cette variété de rhumatisme chronique présenté par notre malade, n'est pas à l'origine du syndrome agranulocytaire qui, du point de vue de la chronologie des accidents cliniques est survenu chez elle à la suite d'un long passé articulaire et au décours d'une atteinte polyarticulaire particulièrement marquée et tenace.

* * *

A la fin de cette étude analytique, nous croyons devoir tenter quelques rapprochements.

Le simple exposé chronologique des accidents nous met en présence des faits suivants :

un long passé arthralgique émaillé de plusieurs crises articulaires fluxionnaires, dont la dernière a précédé immédiatement l'agranulocytose ;

un syndrome agranulocytaire marqué par trois atteintes ulcéro-nécrotiques successives, suivies d'un état permanent de leucopénie, et surtout d'hypogranulocytose, mais s'étant accompagné également de splénomégalie et

d'une note articulaire manifestée par un fond permanent d'arthralgie, et par trois crises polyarticulaires ayant laissé derrière elles des douleurs, quelques modifications des jointures et surtout une limitation nette de leur mobilité.

La note articulaire a précédé, accompagné et suivi les modifications hématologiques d'une façon si nette que nous nous demandons si nous ne pouvons pas interpréter ces dernières comme un syndrome agranulocytaire survenu au cours d'une certaine variété de rhumatisme chronique.

Le cas qui nous occupe ne semble pas devoir être rangé dans le cadre du syndrome de Chauffard-Still.

Malgré certains points qui pourraient sembler communs :

Sexe féminin, début dans le jeune âge, rhumatisme fibreux évoluant par poussées successives, splénomégalie, tendance aux symphyses (symphyse pleurale), il en diffère en beaucoup d'autres :

Tout d'abord il n'existe pas d'adénopathies, tout au moins celles que nous avons vues au cours de l'évolution nous ont semblé davantage en rapport avec le trouble hématologique qu'avec l'évolution du rhumatisme.

De même les déformations articulaires sont beaucoup moins accentuées que celles que l'on observerait dans un syndrome de Chauffard-Still évoluant depuis plus de 20 ans.

Enfin, la splénomégalie, bien que considérable, est d'apparition récente.

Quant aux modifications hématologiques du syndrome de Chauffard-Still, elles sont surtout marquées par une anémie pouvant descendre jusqu'à 3 millions avec diminution de l'hémoglobine et valeur globulaire inférieure à l'unité.

En ce qui concerne les leucocytes, la modification se fait surtout dans le sens de la polynucléose comme dans les observations de Chevallier et Heuyer (14), de Debré, Broca et Lamy (17), de Weissenbach, Françon, Merklen, Gerbay et Robert (25), de Lesné, Huber, Clément et Mlle Ronget (24), de Babonneix et Mlle Lévy (16), de Etienne, Drouet, Longot, Richon (19), de Graber-Duvernay (20).

Nous lisons cependant dans l'article de Weissenbach, Françon, Merklen, Gerbay et Robert, « qu'en « ce qui concerne les leucocytes leur formule suit un « véritable cycle lors de l'évolution : au début leuco-
« cytose modérée avec polynucléaires et hypoéosi-
« nophilie ; tardivement leucopénie avec neutropénie
« et lymphocytose ».

Et pour Chevallier : « Aux stades intermédiaires, toutes les combinaisons sont possibles. »

Nous citerons dans ce sens l'observation consignée dans la thèse de Du Castel (18), concernant un cas de syndrome de Chauffard-Still dans lequel « de nombreux examens de sang ont montré une leuco-

pénie intense par abaissement du nombre des polynucléaires ».

Malheureusement les résultats de la formule leucocytaire ne sont pas mentionnés.

Nous citerons également l'observation de Thiroloix, Me Brace, Gillot et Leloup (23), dans laquelle un examen hématologique comporte une formule caractérisée par 54 polynucléaires, 4 éosinophiles, 37 mononucléaires et 5 lymphocytes ; le chiffre des leucocytes n'est malheureusement pas mentionné.

Quoi qu'il en soit, l'absence d'adénopathie et un caractère différent des arthropathies éloignent notre observation du syndrome de Chauffard-Still.

Au contraire notre observation nous a semblé s'apparenter de beaucoup plus près à cinq cas recueillis par Felty (26), concernant une variété de rhumatisme chronique de l'adulte et s'accompagnant de splénomégalie et de leucopénie.

Certains points sont communs aux cas de Felty et au nôtre. Il s'agit d'individus d'âge moyen, respectivement 46, 45, 65, 50 et 51 ans. Les accidents articulaires ont été les premiers en date, depuis 10 ans dans l'observation IV, depuis 6 ans dans l'observation II et le malade a été avant son entrée à l'hôpital, confiné au lit pendant quatre mois pour une crise articulaire fébrile avec tuméfaction.

Dans les cinq cas l'atteinte articulaire est surtout constituée, comme chez notre malade, par des douleurs et, comme chez elle, les déformations ont toujours été assez discrètes.

C'est ainsi que sont mentionnés dans l'observation I : « un peu de gonflement et de douleur dans
« les deuxième et troisième articulations métacarpo-
« phalangiennes des deux mains et un léger élargis-
« sement fusiforme des articulations phalangiennes...
« quelques douleurs à la mobilisation des doigts,
« du coude, des épaules, des chevilles, des orteils,
« sans modification objectives, sauf au niveau des
« doigts..., sensibilité générale des muscles des
« extrémités ».

Dans l'observation II « les doigts et les orteils
sont en abduction et en légère flexion ».

Dans l'observation III « gonflement péri-articu-
laire, les deux coudes sont plus ou moins fléchis
avec légère limitation ; atteinte légère des deux
poignets et des articulations métacarpo-phalan-
giennes avec limitation de leur mobilité ».

Dans l'observation IV : « léger gonflement indo-
lore des articulations phalangiennes des deux mains,
sans signes inflammatoires, atrophie des muscles
de la main ».

Dans l'observation V, il ne s'agissait que d'un gon-
flement péri-articulaire léger avec limitation dou-
loureuse et légère atrophie musculaire.

Dans tous les cas une splénomégalie considé-
rable et dure est notée.

Tous les cas présentent un symptôme observé
chez notre malade, une pigmentation jaune plus ou
moins généralisée réalisant un aspect que Felty
compare à celui de la peau tannée.

Quant aux adénopathies, elles ne sont signalées par Felty que dans trois observations, encore s'agit-il d'une tuméfaction discrète des ganglions.

A côté de ces similitudes cliniques, notre malade se rapproche des observations de Felty par des caractères hématologiques qui, chez elle, sont poussés à l'extrême. En effet, la particularité sur laquelle insiste Felty est l'existence d'une leucopénie qui se chiffre au-dessous de 3.000 dans quatre cas et qui une fois atteint 1.000.

Dans l'observation II qui comporte une leucopénie à 1.000, on n'a malheureusement pas de formule leucocytaire, cependant la tendance neutropénique est nette dans l'observation I : 2.800 globules blancs avec 28 % de polynucléaires dont 2 éosinophiles.

Dans l'observation IV, on note 2.000 globules blancs avec 25 % de neutrophiles, 11 % d'éosinophiles et 1 % de basophiles.

Par contre dans l'observation III, une leucopénie à 2.720 comporte une neutrophilie à 74 %.

Bien qu'aucun des cinq malades de Felty n'ait jamais présenté les accidents ulcéro-nécrotiques de l'agranulocytose, on ne peut s'empêcher de trouver une certaine analogie entre ses observations et la nôtre. Pas plus que dans notre cas, aucun antécédent précis, aucune étiologie évidente ne sont retrouvés dans les observations de Felty.

Se refusant à admettre la coïncidence fortuite des arthropathies et d'un syndrome hématologique avec splénomégalie, ce qui, dit-il, « serait en désaccord

avec les lois fondamentales du diagnostic », Felty arrive à la conclusion que le syndrome qu'il rapporte constitue une entité clinique distincte.

Sans prétendre à plus de précision, nous nous contenterons d'avancer qu'il existe une variété de syndrome agranulocytaire avec arthropathie et splénomégalie.

Nous terminerons cette étude par quelques considérations sur le traitement et sur le pronostic.

La plupart des traitements conseillés lors de l'agranulocytose ne nous ont donné aucun résultat très appréciable.

De petites transfusions de 50 cmc. de sang non citraté, tentées à plusieurs reprises, semblent avoir été mal supportées par la malade, et nous nous demandons si on ne peut pas leur attribuer la recrudescence des douleurs articulaires qui survint huit à dix jours après chaque transfusion.

En tous cas, nous n'avons jamais constaté de modifications de la formule à la suite des transfusions.

La radiothérapie des épiphyses fémorales, selon la technique de Friedmann, n'a également amené aucune modification hématologique.

De même aucune modification par les injections de nucléinate de soude.

Nous nous sommes surtout tenu à une thérapeutique toni-cardiaque et anti-infectieuse banale : uroformine, salicylate de soude *per os*, ce dernier

n'ayant eu aucune action sur l'élément articulaire.

Nous devons donc reconnaître que l'évolution favorable vers une guérison actuellement relative, semble s'être opérée de façon spontanée. Ce qui est en contradiction avec l'argument d'un épuisement empêchant la moelle osseuse de réagir aux transfusions ou à la radiothérapie, argument employé par les partisans de ces méthodes pour expliquer leurs échecs possibles.

Nous envisagerons le pronostic immédiat et le pronostic d'avenir.

Au cours de l'évolution nous avons pu trouver les éléments du pronostic immédiat dans les examens hématologiques et dans les signes cliniques.

L'examen hématologique nous a semblé le plus fidèle et à deux reprises la récurrence nous a été annoncée par une chute brusque des granulocytes précédant de trois à cinq jours l'apparition des lésions nécrotiques.

Inversement, l'amélioration a été annoncée et s'est accompagnée de modifications telles que myélocytose et éosinophilie, sur lesquelles nous ne reviendrons pas.

Une seule fois le test hématologique nous a fait défaut, en ce sens que la disparition des granulocytes n'a pas eu d'expression clinique.

Mais les signes cliniques ne nous semblent pas entièrement négligeables dans l'appréciation du pronostic immédiat.

En effet, à deux reprises, la persistance d'ulcérations érythémateuses à l'endroit où s'étaient développées les lésions nécrotiques, nous a fait craindre une récurrence.

Au contraire, nous pouvons retenir comme élément d'un pronostic meilleur le fait qu'à l'occasion de la deuxième atteinte nécrotique s'est constituée une adénopathie satellite dont les caractères inflammatoires très nets indiquaient la persistance d'un certain degré de défense leucocytaire.

A plus forte raison la malade nous a fourni le criterium d'une guérison (tout au moins actuelle), en constituant, après sa troisième atteinte nécrotique, une suppuration pulmonaire évacuée par vomique purulente, et d'ailleurs, à ce sujet, le faible taux des leucocytes et surtout des polynucléaires dont elle disposait à ce moment (4.200 et 28 polynucléaires %), nous étonne et nous confirme encore dans cette idée que, plus que le nombre des polynucléaires, c'est leur valeur physiologique qui importe dans le pronostic de la granulocytose.

Mais, si notre malade a par trois reprises survécu à des épisodes agranulocytaires dont chacun semblait devoir être fatal, le pronostic d'avenir n'en reste pas moins très réservé.

Tout d'abord la sténose œsophagienne constitue une séquelle importante qui ne lui permet guère qu'une alimentation demi-liquide et diminue d'autant sa résistance.

Mais surtout, indépendamment de sa splénomé-

galie et des arthropathies dont nous ignorons la signification exacte, le pronostic est très réservé du fait de la persistance d'un état permanent de leucopénie avec hypogranulocytose, qui l'expose sans doute à la reprise d'accidents ulcéro-nécrotiques dans un avenir plus ou moins rapproché.

Conclusions.

Il ne s'agit que d'une observation à ajouter à toutes celles qui ont déjà été publiées au cours de ces dernières années.

Elle ne pourra être interprétée que par comparaison avec d'autres faits analogues.

Nous sommes en présence d'un syndrome agranulocytaire ainsi qu'en font foi le début brutal, l'altération extrême de l'état général, les lésions ulcéro-nécrotiques, et enfin, la leucopénie avec diminution considérable des éléments granuleux.

Un seul point à signaler jusqu'à ce moment est la rareté des localisations nécrotiques au niveau de l'œsophage, localisation qui, chez notre malade, a déterminé une sténose œsophagienne serrée.

Comme bien souvent au cours des agranulocytoses d'apparence primitives, aucun germe pathogène n'a pu être décelé par les hémocultures répétées à trois reprises, ni par l'inoculation au cobaye d'un épanchement pleural. La syphilis, la tuberculose ne semblent pas devoir être incriminées, tout au moins elles n'ont pas pu être décelées.

Cependant notre observation nous semble intéressante à deux titres principaux :

1^o Tout d'abord une évolution extrêmement prolongée, puisque l'agranulocytose ayant débuté en mars 1932, l'examen hématologique révèle encore à ce jour un état d'hypogranulocytose permanent.

Les trois paroxysmes agranulocytaires qui ont émaillé cette longue évolution nous ont permis d'étudier d'une façon quasi-expérimentale le mode d'apparition et l'évolution des accidents. Certains faits nous semblent à retenir au double point de vue physio-pathologique et pronostique :

a) La persistance d'ulcérations érythémateuses à l'endroit où s'étaient développées les lésions nécrotiques, doit faire craindre une rechute nécrotique.

b) L'existence d'une adénopathie satellite à caractères inflammatoires, si rare qu'elle soit, semble constituer un indice favorable.

Nous en rapprocherons la suppuration pulmonaire que notre malade a vu constituer peu après sa troisième atteinte, preuve certaine d'une défense leucocytaire réapparue chez elle.

c) L'examen hématologique s'est montré bien plus fidèle encore.

1. Tout d'abord avant chacune des deux dernières atteintes nécrotiques nous avons eu la chance de saisir le début hématologique marqué par une diminution des polynucléaires survenue, la première fois, trois

jours avant l'apparition de tout signe clinique ; la seconde fois, cinq jours avant. Ce qui nous permet de vérifier que la lésion ulcéro-nécrotique n'est que la conséquence de la disparition des granulocytes, et d'autre part que la durée moyenne des polynucléaires est de trois à cinq jours.

2. Le fait qu'à un certain moment de l'évolution une baisse considérable des granulocytes n'eut pas d'expression clinique et ne s'accompagna d'aucune aggravation, nous donne à penser que plus que la valeur quantitative des polynucléaires, c'est leur valeur physiologique qui importe.

3. Enfin les examens hématologiques en série nous ont permis de vérifier que l'éosinophilie constitue un élément de pronostic favorable et surtout que la formule de guérison est marquée par l'apparition d'une myélocytose appréciable. Nous avons même constaté une myélocytose éosinophile.

II. — Mais notre observation ne constitue pas qu'un exemple démonstratif d'agranulocytose, elle s'enrichit de symptômes associés qui lui donnent une physionomie bien spéciale.

Un long passé rhumatismal est marqué depuis 20 ans chez notre malade par des épisodes tantôt fluxionnaires, tantôt simplement douloureux.

Le syndrome agranulocytaire est survenu au

décours d'une crise poly-articulaire fébrile, particulièrement intense et prolongée.

Des crises fluxionnaires sont apparues, tantôt dans l'intervalle des épisodes agranulocytaires, tantôt en même temps qu'eux.

Il persiste actuellement un rhumatisme peu déformant mais évoluant par poussées douloureuses et faiblement fluxionnaires.

Cette atteinte articulaire est le seul fait que puisse prendre en considération l'enquête étiologique la plus minutieuse, mais nous reconnaissons que, bien loin de diminuer les difficultés étiologiques, elle les augmente encore.

D'autre part, notre malade présente une splénomégalie considérable et dure.

Enfin, elle fit au début de son syndrome agranulocytaire une poussée ganglionnaire qui nous a parue tout à fait surprenante, et par l'intensité de ses caractères inflammatoires, et par la rapidité déconcertante de son évolution vers la résorption spontanée.

Nous ne pouvons que mentionner ce fait non encore signalé. De même, nous ne pouvons qu'hypothétiquement assigner une place nosographique à cette variété de syndrome agranulocytaire avec rhumatisme chronique et splénomégalie.

Nous ne croyons pas devoir la faire entrer dans le cadre du syndrome de Chauffard-Still bien que certains auteurs y aient noté de la leucopénie. Mais l'absence d'adénopathie, la discrétion des déforma-

tions articulaires l'éloignent beaucoup du syndrome de Chauffard-Still au sens propre du terme.

Un rapprochement beaucoup plus intéressant peut être opéré avec les observations de Felty, concernant une variété de rhumatisme chronique avec splénomégalie et leucopénie.

En tous cas, des cinq malades de Felty, aucun ne présenta des accidents agranulocytaires aussi intenses. D'ailleurs ce simple rapprochement nosographique ne nous apporte aucune clarté étiologique.

Nous insisterons, pour terminer, sur le caractère spontané des améliorations successives observées chez notre malade, les thérapeutiques habituellement conseillées s'étant montrées chez elle inopérantes.

Enfin, le pronostic d'avenir nous semble fort à réserver car cette malade atteinte d'une sténose œsophagienne qui restreint beaucoup son alimentation, reste par ailleurs dans un état permanent d'hypogranulocytose qui l'expose sans doute aux récidives ultérieures.

Vu : le Président de la thèse,

GUILLAIN.

Vu : le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — *En ce qui concerne l'agranulocytose.*

1. *Aubertin et Lévy (R.)*. — Archives des maladies du cœur, 1928, bibliographie complète à partir de 1926.
2. *Benhamou*. — Annales de Médecine, 1930, t. 27.
3. *Carnot, Delafontaine et Vérant*. — Sté Médic. Hôp. de Paris, 5 juin 1931.
4. *Chalier, Martin et Naussac*. — Le sang, 1932, t. IX et 1933, t. I, bibliographie complète à partir de 1928.
5. *Chevallier*. — Le sang, 1929, n° 3.
6. *Empey et Proescher*. — Am. Journal of disease of children, avril 1932.
7. *Hueber*. — Frankfurten Zeitschrift für Pathol., 1930.
8. *Langeron et Pouyet*. — Journal Méd. et Chir. pratiques, 10 mars 1931.
9. *Mouquin et Fleury*. — Sté Méd. Hôp. de Paris, 31 mai 1931.
10. *Pouyet*. — Thèse de Lille, 1930.

11. *Roberts et Kracke.* — Journal of the Am. Med. Ass., 13 septembre 1930.
12. *Schultz (W.).* — a) Vereinf. inn. Med. und Kinderh. et Deutsch. Med. Woch., 1922, 44, 1495 ; b) Münch. Med. Woch., 1928, 39, 1667-1669.

II. — *En ce qui concerne le syndrome de Chauffard-Still.*

13. *Chauffard et Ramond (F.).* — Revue de Médecine, 1896, p. 345-359.
14. *Chevallier et Heuyer.* — Sté Méd. des Hôp. de Paris, 27 janvier 1930.
15. *Chevallier.* — Revue de Médecine, février 1930.
16. *Babonneix et Lévy (Mlle).* — Soc. de Pédiatrie, 16 juin 1931.
17. *Debré, Broca et Lamy.* — Archives de Méd. des enfants, avril 1930.
18. *Du Castel.* — Thèse de Paris, 1909.
19. *Etienne, Drouet, Longot, Richon (de Nancy).* — Sté Méd. Hôp. de Paris, 4 novembre 1932.
20. *Graber-Duvernay.* — Journ. Méd. de Lyon, 5 mars 1933.
21. *Lesné, Hubert, Clément et Ronget (Mlle).* — Soc. de Pédiatrie, 16 juin 1931.
22. *Still.* — Med. Chir. trans., Londres, LXXX, 1897.
23. *Thirolloix, M. Brace, Gillot et Leloup.* — Sté Méd. des Hôp. de Paris, 18 juin 1926.
24. *Weissenbach, Françon, Merklen, Gerbay et Robert.* — Sté Méd. des Hôp. de Paris, 30 janvier 1931.

25. *Weissenbach et Françon*. — Presse Médicale, 12 août 1931.

III

26. *Felty*. — Bull. of the Johns Hopkins Hosp., XXXV, p. 16, 1924.

